

29. 9. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 18 NOV 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 9月30日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-340007
[ST. 10/C]: [JP 2003-340007]

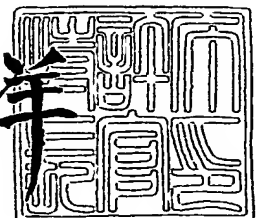
出 願 人
Applicant(s): 三共株式会社
株式会社レナサイエンス

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月 4日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



BEST AVAILABLE COPY

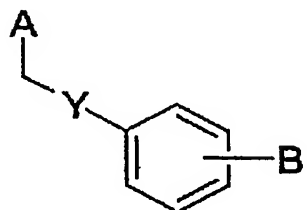
【書類名】 特許願
【整理番号】 2003156KQ
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C251/00
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内
 【氏名】 柳澤 宏明
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内
 【氏名】 雨宮 由哉
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都新宿区市谷柳町 4 9 市谷ヒルズ 4 0 1 号
 【氏名】 黒川 清
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県伊勢原市桜台二丁目 1 6 番 2 5 号 エクセル伊勢原 1 0
 2 号
 【氏名】 宮田 敏男
【特許出願人】
 【識別番号】 000001856
 【氏名又は名称】 三共株式会社
【特許出願人】
 【住所又は居所】 東京都新宿区西新宿六丁目 1 2 番 1 号 パークウエストビル 1 1
 階
 【氏名又は名称】 株式会社レナサイエンス
 【代表者】 森岡 幹夫
【代理人】
 【識別番号】 100081400
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 大野 彰夫
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 010216
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 9704937

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I)

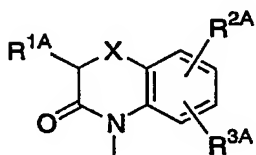
【化 1】



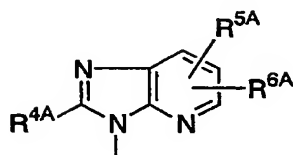
(I)

[式中、Aは下記一般式 (A1)、(A2) 又は (A3)]

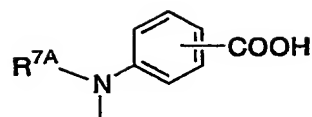
【化 2】



(A1)



(A2)



(A3)

を示し、Bは1H-テトラゾール-5-イル基又は2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示し、Xはメチレン、酸素原子又は硫黄原子を示し、Yは単結合又はC6~10アリーレン基を示し、R^{1A}は水素原子又はC1~6アルキル基を示し、R^{2A}及びR^{3A}は同一若しくは異なって水素原子、カルボキシル基又はC1~6アルキル基を示し、R^{4A}、R^{5A}及びR^{6A}は同一若しくは異なって水素原子又はC1~6アルキル基を示し、R^{7A}はC1~10アルキルカルボニル基を示す。但し、Aが(A2)である場合、Bは2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示す。]で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【請求項 2】

請求項 1 において、Bが1H-テトラゾール-5-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 において、YがC6~10アリーレン基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【請求項 4】

請求項 1 乃至 3 において、Yがフェニレン基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【請求項 5】

請求項 1 において、Bが2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【請求項 6】

請求項 1 において、Aが(A1)であり、Bが1H-テトラゾール-5-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

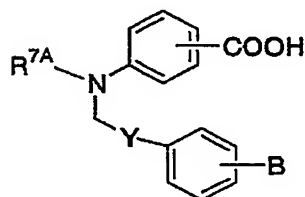
【請求項 7】

請求項 1 において、A が (A 2) であり、B が 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

【請求項 8】

一般式 (I A 3)

【化 3】



(IA3)

[式中、B は 1H-テトラゾール-5-イル基又は 2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示し、Y は単結合又は C6~10 アリーレン基を示し、R^{7A} は C1~10 アルキルカルボニル基を示す。] で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【請求項 9】

請求項 8 において、B が 1H-テトラゾール-5-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【請求項 10】

3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸、3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ブタノイルアミノ]安息香酸、3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ヘプタノイルアミノ]安息香酸、3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ヘプタノイルアミノ]安息香酸、2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1, 3, 4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸、5-[4-[(2-エチル-5, 7-ジメチルイミダゾール[5, 4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-1, 3-チアゾリジン-2, 4-ジオン又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【請求項 11】

請求項 1 乃至 10 に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する医薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】テトラゾール環又はチアゾリジンジオン環を有するフェニレン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なフェニレン誘導体並びにその薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルに関する。

【0002】

また、本発明は、アドバンスド・グリケーション・エンド・プロダクツ (advanced glycation end products: AGEs) 産生抑制作用等を有するフェニレン誘導体並びにその薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルに関する。

【0003】

更に、本発明は、フェニレン誘導体並びにその薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルを有効成分として含有する糖尿病合併症（特に、腎症）の治療剤または予防剤に関する。

【0004】

更に、本発明は上記化合物を有効成分として含有する上記疾病の予防薬若しくは治療薬、上記化合物を有効成分として含有する上記疾病の予防若しくは治療のための組成物、上記疾病の予防若しくは治療のための医薬を製造するための上記化合物の使用、又は上記化合物の薬理的な有効量を温血動物（好適には人間である）に投与する上記疾病の予防若しくは治療方法に関する。

【背景技術】

【0005】

従来、糖尿病性腎症の治療には、腎保護作用（蛋白尿抑制・腎機能低下抑制）を有する薬剤が使用されており、そのような薬剤の中で大規模臨床試験で薬効が示されたのは、降圧剤であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）やアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACEI）のみである（例えば、非特許文献1）。しかし、ARBやACEIは降圧作用を有することから、高血圧を伴わないような患者への有用性は未だ解明されておらず、また現状の薬剤だけで糖尿病性腎症進展を抑制していくのは困難とされている。そのため、降圧作用を伴わない強力な腎保護薬の開発が現在強く望まれている。

【0006】

一方、AGEsは、糖尿病性腎症病変部において高血糖や酸化ストレスに伴い形成された反応性カルボニル化合物が蛋白を修飾することにより形成されることが知られている。近年、ARBやACEIの中の数種の薬剤がAGEsの産生を阻害すること、また、ARBやACEIの腎保護作用が降圧作用とは独立して発揮されることが証明された。さらに、腎障害が血圧よりもむしろ腎臓組織AGEs量に依存すること、ARBの投与により腎保護作用とともにAGEs量が著明に低下することも明らかとなってきた。

【0007】

以上より、糖尿病性腎症においては、組織AGEs量が有力な障害の指標となり得ることから、AGEs産生を特異的に抑制する薬剤を開発できれば降圧作用を伴わない強力な腎保護薬となると考えられる。

【0008】

本発明のフェニレン誘導体と共通する部分構造を有し、AGEs産生抑制作用を示す化合物で開示されているものがある（例えば特許文献1）。しかし、これらの化合物は、ビフェニルテトラゾール骨格が必須である点において本発明の化合物と異なる。

【0009】

また、本発明のフェニレン誘導体と共通する部分構造を有し、腎炎抑制作用を示す化合物で開示されているものがある（例えば特許文献2）。しかし、これらの化合物は、ビフェニルテトラゾール骨格が必須である点及びアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有している点において本発明の化合物と異なる。

【特許文献1】国際公開第02/083127号公報

【特許文献2】特開平10-310524号公報

【非特許文献1】ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン[New England Journal of Medicine] (英国) 第329巻、p1456-1462(1993年)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明者等は、降圧作用を有さず、副作用の少ない優れた糖尿病合併症（特に、腎症）の予防薬又は治療薬の開発を目的として鋭意研究を行い、新規フェニレン誘導体が優れたAGEs産生抑制効果を有し、糖尿病合併症（特に、腎症）を改善することを見出し本発明を完成した。

【0011】

即ち、本発明は、糖尿病合併症等の治療薬または予防薬として有用なフェニレン誘導体並びにその薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルを提供する。

【課題を解決するための手段】

【0012】

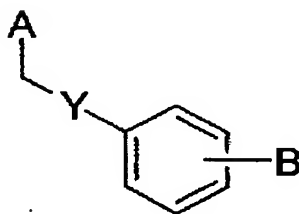
本発明は、

(1)

一般式 (I)

【0013】

【化1】

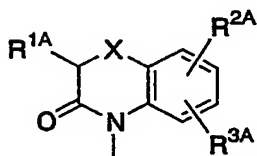


(I)

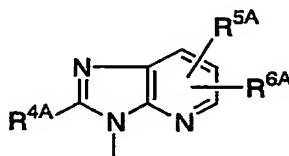
[式中、Aは下記一般式 (A1)、(A2) 又は (A3)]

【0014】

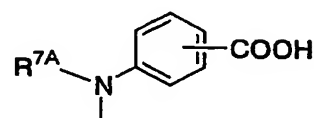
【化2】



(A1)



(A2)



(A3)

を示し、Bは1H-テトラゾール-5-イル基又は2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示し、Xはメチレン、酸素原子又は硫黄原子を示し、Yは単結合又はC6~10アリール基を示し、R^{1A}は水素原子又はC1~6アルキル基を示し、R^{2A}及びR^{3A}は同一若しくは異なって水素原子、カルボキシル基又はC1~6アルキル基を示し、R^{4A}、R^{5A}及びR^{6A}は同一若しくは異なって水素原子又はC1~6アルキル基を示し、R^{7A}はC1

～10アルキルカルボニル基を示す。但し、Aが(A2)である場合、Bは2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示す。]で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(2)

上記(1)において、Bが1H-テトラゾール-5-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(3)

上記(1)又は(2)において、YがC6～10アリーレン基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(4)

上記(1)乃至(3)において、Yがフェニレン基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(5)

上記(1)において、Bが2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(6)

上記(1)において、Aが(A1)であり、Bが1H-テトラゾール-5-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(7)

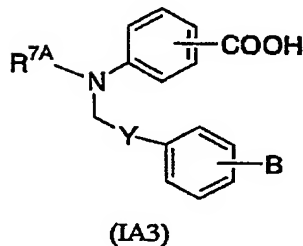
上記(1)において、Aが(A2)であり、Bが2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩、

(8)

一般式 (I.A3)

【0015】

【化3】



[式中、Bは1H-テトラゾール-5-イル基又は2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基を示し、Yは単結合又はC6～10アリーレン基を示し、R^{7A}はC1～10アルキルカルボニル基を示す。]で表される化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(9)

上記(8)において、Bが1H-テトラゾール-5-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(10)

3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸、3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ブタノイルアミノ]安息香酸、3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ヘプタノイルアミノ]安息香酸、3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ヘプタノイルアミノ]安息香酸、2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸、5-

[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾール[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン又はその薬理上許容される塩若しくはエステル、

(11)

上記(1)乃至(10)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルを含有する医薬である。

本発明において、「AGEs」とは、糖が蛋白質のアミノ基と非酵素的に反応し、 Schiff塩・アマトリ化合物を経て形成する化合物であり、ペントシジン、カルボキシメチルリジン、ピラリンなどが同定されている。

【0016】

本発明において、「C1~6アルキル基」とは、炭素原子を1個乃至6個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピルを挙げることができる。R^{1A}においては、好適にはプロピル基である。R^{2A}及びR^{3A}においては、好適にはC1~3アルキル基である。R^{4A}においては、好適にはC1~3アルキル基であり、更に好適にはエチル基又はプロピル基である。R^{5A}及びR^{6A}においては、好適にはC1~3アルキル基であり、更に好適にはメチル基である。

【0017】

「C6~10アリーレン基」とは、炭素数6乃至10個の2価の芳香族炭化水素基であり、例えば、フェニレン、インデニレン、ナフチレン基を挙げることができ、Yにおいて好適にはフェニレン基である。

【0018】

「C1~10アルキルカルボニル基」とは、炭素原子を1個乃至10個有する直鎖状又は分枝鎖状のアルキル基がカルボニル基に結合した基であり、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、3-メチルノナノイル、8-メチルノナノイル、3-エチルオクタノイル、3,7-ジメチルオクタノイル及びウンデカノイルのようなアルキルカルボニル基、を挙げることができ、R^{7A}においては、好適にはC4~7アルキルカルボニル基であり、更に好適にはオクタノイル基である。

本発明において、Aは、好適には、(A1)又は(A3)であり、更に好適には(A3)である。

【0019】

本発明において、Bは、好適には、1H-テトラゾール-5-イル基である。

【0020】

本発明において、Xは、好適には、メチレン又は酸素原子であり、更に好適にはメチレンである。

【0021】

本発明において、Yは、好適には、単結合又はフェニレンであり、更に好適にはフェニレンである。

【0022】

本発明において、R^{1A}は、好適には、プロピル基又は水素原子であり、さらに好適にはプロピル基である。

【0023】

本発明において、 R^{2A} 及び R^{3A} は、同一又は異なって、好適には、水素原子、カルボキシル基又はその薬理上許容されるエステルである。

【0024】

本発明において、 R^{4A} は、好適には、エチル基又はプロピル基である。

【0025】

本発明において、 R^{5A} 及び R^{6A} は、好適には、メチル基又は水素原子である。

【0026】

本発明において、 R^{7A} は、好適にはC4～7アルキルカルボニル基であり、更に好適には、オクタノイル基である。

本発明の前記一般式(I)を有するフェニレン誘導体は、常法に従って塩基性基を有する場合は酸付加塩にすることができる。そのような塩としては、例えばフッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸のようなハロゲン化水素酸の塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、エタンスルホン酸のような低級アルカンスルホン酸の塩；ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のようなアリアルスルホン酸の塩；グルタミン酸、アスパラギン酸のようなアミノ酸の塩；酢酸、フマル酸、酒石酸、蔞酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、安息香酸、マンデル酸、アスコルビン酸、乳酸、グルコン酸、クエン酸のようなカルボン酸の塩を挙げることができる。好適にはハロゲン化水素酸の塩である。

【0027】

更に、前記一般式(I)を有するフェニレン誘導体は、カルボキシル基を有する場合は、常法に従って金属塩にすることができる。そのような塩としては、例えばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属塩；カルシウム、バリウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩をあげることができる。好適にはアルカリ金属塩である。

【0028】

本発明の前記一般式(I)を有するフェニレン誘導体は、常法に従って薬理上許容されるエステルにすることができる。そのようなエステルとしては、医学的に使用され、薬理上受け入れられるものであれば特に限定はない。

【0029】

本発明の前記一般式(I)を有するフェニレン誘導体のエステルは、例えば炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基（当該アルキル基は、トリアルキルシリル基により置換されていてもよい）、炭素数7乃至19個を有するアラルキル基、炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルカノイルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキルオキシカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数5乃至7個を有するシクロアルキルカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数5乃至7個を有するシクロアルキルオキシカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数6乃至10個を有するアリアルカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数6乃至10個を有するアリアルオキシカルボニルオキシが置換した炭素数1乃至5個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、5位に置換分として炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキルを有する（2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メチル基を挙げることができる。

【0030】

ここで、炭素数1乃至6個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、1,1-ジメチルプロピル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1-エチルプロピル、ヘキシル、1-メ

チルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,1,2-トリメチルプロピル又は1,2,2-トリメチルプロピルを挙げることができ、好適には炭素数1乃至4個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基であり、更に好適にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル又はイソブチルであり、最適にはメチル又はエチルである。

【0031】

炭素数7乃至19個を有するアラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル又はジフェニルメチルを挙げることができ、好適にはベンジルである。

【0032】

炭素数5乃至7個を有するシクロアルキル基としては、例えばシクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチルを挙げることができ、好適にはシクロヘキシルである。

【0033】

炭素数6乃至10個を有するアリール基としては、例えばフェニル又はナフチルを挙げることができ、好適にはフェニルである。

【0034】

好適なエステル残基の具体例としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ベンジル、アセトキシメチル、1-(アセトキシ)エチル、プロピオニルオキシメチル、1-(プロピオニルオキシ)エチル、ブチリルオキシメチル、1-(ブチリルオキシ)エチル、イソブチリルオキシメチル、1-(イソブチリルオキシ)エチル、バレリルオキシメチル、1-(バレリルオキシ)エチル、イソバレリルオキシメチル、1-(イソバレリルオキシ)エチル、ピバロイルオキシメチル、1-(ピバロイルオキシ)エチル、メトキシカルボニルオキシメチル、1-(メトキシカルボニルオキシ)エチル、エトキシカルボニルオキシメチル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、プロポキシカルボニルオキシメチル、1-(プロポキシカルボニルオキシ)エチル、イソプロポキシカルボニルオキシメチル、1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、ブトキシカルボニルオキシメチル、1-(ブトキシカルボニルオキシ)エチル、イソブトキシカルボニルオキシメチル、1-(イソブトキシカルボニルオキシ)エチル、*t*-ブトキシカルボニルオキシメチル、1-(*t*-ブトキシカルボニルオキシ)エチル、シクロペンタンカルボニルオキシメチル、1-(シクロペンタンカルボニルオキシ)エチル、シクロヘキサンカルボニルオキシメチル、1-(シクロヘキサンカルボニルオキシ)エチル、シクロペンチルオキシカルボニルオキシメチル、1-(シクロペンチルオキシカルボニルオキシ)エチル、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、ベンゾイルオキシメチル、1-(ベンゾイルオキシ)エチル、フェノキシカルボニルオキシメチル、1-(フェノキシカルボニルオキシ)エチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル、2-トリメチルシリルエチル又ハフタリジルデアリ、更に好適には(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル、ピバロイルオキシメチル又は1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチルである。

【0035】

なお、本発明は、前記一般式(I)を有するフェニレン誘導体、その塩又はエステルが溶剤和物(例えば水和物)を形成する場合には、これらもすべて含むものである。

【0036】

更に本発明において、生体内において代謝されて前記一般式(I)を有するフェニレン誘導体、その塩又はエステルに変換される化合物(例えばアミド誘導体のような、いわゆるプロドラッグ)もすべて含むものである。

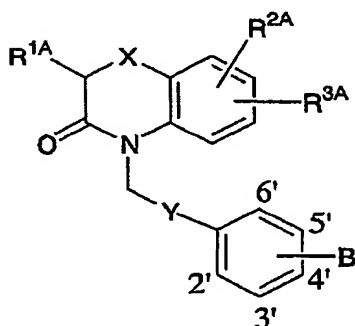
本発明の、前記一般式(I)を有するフェニレン誘導体又はその薬理上許容される塩若しくはエステルの具体例としては、次に例示する化合物を挙げることができる。但し、本発明は下記の例示化合物に限定されるものではない。

【0037】

なお、以下の表1において、「Me」はメチル基を、「Et」はエチル基を、「Pr」はプロピル基を、「Bu」はブチル基を、「t-Bu」はt-ブチル基を、「Hex」はヘキシル基を、「Me」はメチル基を、「-Ph-」はフェニレン基を、「DMDO」は(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル基を、「PHT」はフタリジル基を、「Tez」は1Hテトラゾリル-5-イル基を、「Tzd」は2,4ジオキソチアゾリジン-5-イル基を、「-」は単結合をそれぞれ示す。

【0038】

【化4】



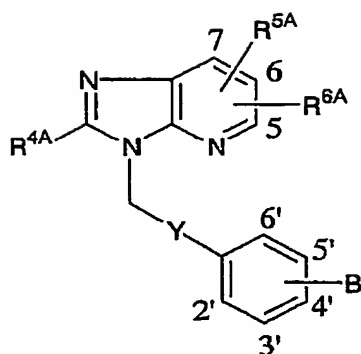
【0039】

【表 1】

No.	B	X	Y	R ^{1A}	R ^{2A}	R ^{3A}	エステル
1-1	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pr	H	7-COOH	H
1-2	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pr	H	7-COOH	Me
1-3	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pr	H	7-COOH	Et
1-4	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pr	H	7-COOH	Pr
1-5	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pr	H	7-COOH	Bu
1-6	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pr	H	7-COOH	^t -Bu
1-7	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pr	H	7-COOH	Hex
1-8	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pr	H	7-COOH	DMDO
1-9	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pr	H	7-COOH	PHT
1-10	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pr	H	6-COOH	H
1-11	4'-Tez	CH ₂	-	Pr	H	7-COOH	H
1-12	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	H	H	7-COOH	H
1-13	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Me	H	7-COOH	H
1-14	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Et	H	7-COOH	H
1-15	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Bu	H	7-COOH	H
1-16	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pen	H	7-COOH	H
1-17	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Hex	H	7-COOH	H
1-18	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	Pr	6-Me	7-COOH	H
1-19	4'-Tez	O	-	Pr	H	6-COOH	H
1-20	2'-Tez	O	-Ph-	Pr	H	6-COOH	H
1-21	2'-Tez	O	-Ph-	Pr	H	6-COOH	Me
1-22	2'-Tez	O	-Ph-	Pr	H	6-COOH	DMDO
1-23	4'-Tez	O	-	Pr	H	6-COOH	H
1-24	2'-Tez	O	-Ph-	Bu	H	6-COOH	H
1-25	2'-Tez	S	-Ph-	Pr	H	6-COOH	H
1-26	2'-Tez	S	-Ph-	Pr	H	6-COOH	Me
1-27	2'-Tez	S	-Ph-	Pr	H	6-COOH	DMDO
1-28	2'-Tzd	CH ₂	-Ph-	Pr	H	7-COOH	H
1-29	2'-Tez	CH ₂	-Ph-	H	H	H	H
1-30	4'-Tez	S	-Ph-	Pr	H	6-COOH	H

【0040】

【化5】



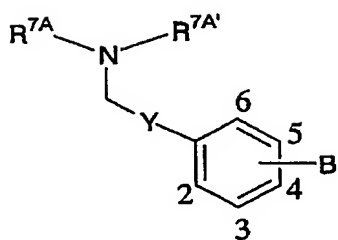
【0041】

【表2】

No.	B	Y	R ^{4A}	R ^{5A}	R ^{6A}
2-1	4'-Tzd	H	Me	7-Me	5-Me
2-2	4'-Tzd	H	Et	7-Me	5-Me
2-3	2'-Tzd	-Ph-	Et	7-Me	5-Me
2-4	4'-Tzd	H	Et	H	5-Me
2-5	4'-Tzd	H	Et	7-Me	H
2-6	4'-Tzd	H	Et	H	H
2-7	4'-Tzd	H	Et	7-Me	5-Et
2-8	4'-Tzd	H	Et	7-Me	6-Me
2-9	4'-Tzd	H	Et	7-Me	5-Pr
2-10	4'-Tzd	H	Et	7-Me	5-Bu
2-11	4'-Tzd	H	Et	7-Me	5-Hex
2-12	4'-Tzd	H	Pr	7-Me	5-Me
2-13	2'-Tdz	-Ph-	Pr	7-Me	5-Me
2-14	4'-Tzd	H	Pr	7-H	5-Me
2-15	4'-Tzd	H	Bu	7-Me	5-Me
2-16	4'-Tzd	H	Pn	7-Me	5-Me
2-17	4'-Tzd	H	Hex	7-Me	5-Me

【0042】

【化 6】



【0043】

【表 3】

No.	B	Y	R ^{7A}	R ^{7A'}	エステル
3-1	4-Tez	-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-2	4-Tez	-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	DMDO
3-3	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-4	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-5	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -CH ₂ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-6	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-7	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-8	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(2-COOH)-Ph	H
3-9	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-10	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(4-COOH)-Ph	H
3-11	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-12	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-13	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-14	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-15	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₉ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-16	2-Tzd	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-17	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-	(2-COOH)-Ph	H
3-18	4-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-	(3-COOH)-Ph	H
3-19	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-	(4-COOH)-Ph	H
3-20	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	Me
3-21	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	Et
3-22	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	Pr
3-23	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	Bu
3-24	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	Hex
3-25	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	DMDO
3-26	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-	(3-COOH)-Ph	DMDO
3-27	2-Tzd	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	DMDO
3-28	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CO-	(3-COOH)-Ph	PHT
3-29	2-Tez	-Ph-	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CO-	(3-COOH)-Ph	H

上記表中、好適な化合物としては、1-1、1-8、1-10、1-19、1-20、1-25、1-29、1-30、2-2、2-3、2-12、3-3、3-4、3-5、3-6、3-7、3-8、3-9、3-10、3-25又は3-29が挙げられ、更に好適には、1-1、2-2、3-7、3-6、3-3又は3-25が挙げられる。

本発明の前記一般式 (I) を有するフェニレン誘導体、その薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルは、糖尿病合併症（特に腎症）の治療剤または予防剤（特に治療剤）として有用である。

【0044】

本発明の前記一般式 (I) を有するフェニレン誘導体、その薬理上許容される塩及びそ

のエステルは、種々の形態で投与される。その投与形態としては特に限定はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはぶどう糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。好適には経口投与である。

【0045】

これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤沢剤、溶解剤、矯味矯臭、コーティング剤等既知の医薬製剤分野において通常使用しうる既知の補助剤を用いて製剤化することができる。

【0046】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ぶどう糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、ぶどう糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0047】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばぶどう糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。

【0048】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

【0049】

注射剤として調製される場合には、液剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ぶどう糖、あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0050】

更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有せしめてもよい。

【0051】

上記医薬製剤中に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは1～30重量%含まれる量とするのが適当である。

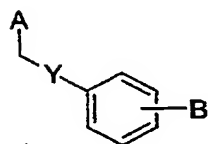
【0052】

その投与量は、症状、年齢、体重、投与方法及び剤型等によって異なるが、通常は成人に対して1日、下限として0.01mg(好ましくは0.1mg、更に好ましくは1mg)であり、上限として2,000mg(好ましくは1,000mg、更に好ましくは200mg)を1回ないし数回投与することができる。

本発明の下記一般式 (I) を有するフェニレン酸誘導体、その薬理上許容される塩及びその薬理上許容されるエステルは、例えば、以下の方法により公知化合物を出発原料として用いて、製造することができる。

【0053】

【化7】



(I)

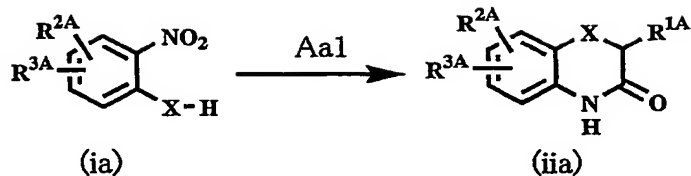
上記式中及び以下の記載において、A、B、X、Y、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 及び R^{7A} は、前述したものと同意義を示す。

【0054】

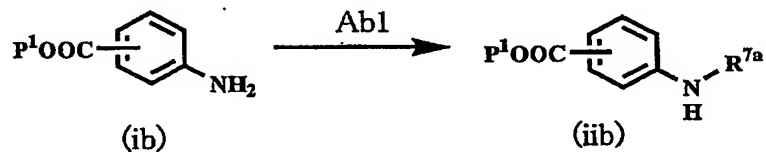
【化 8】

A工程

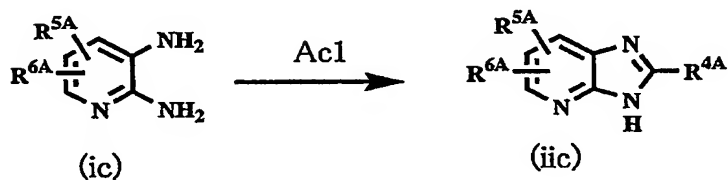
Aa法



Ab法

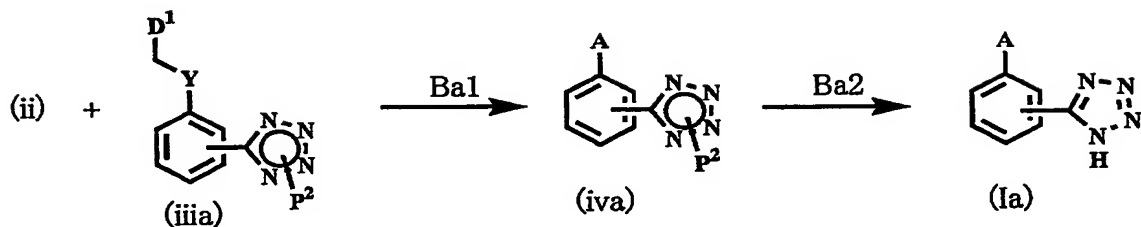


Ac法

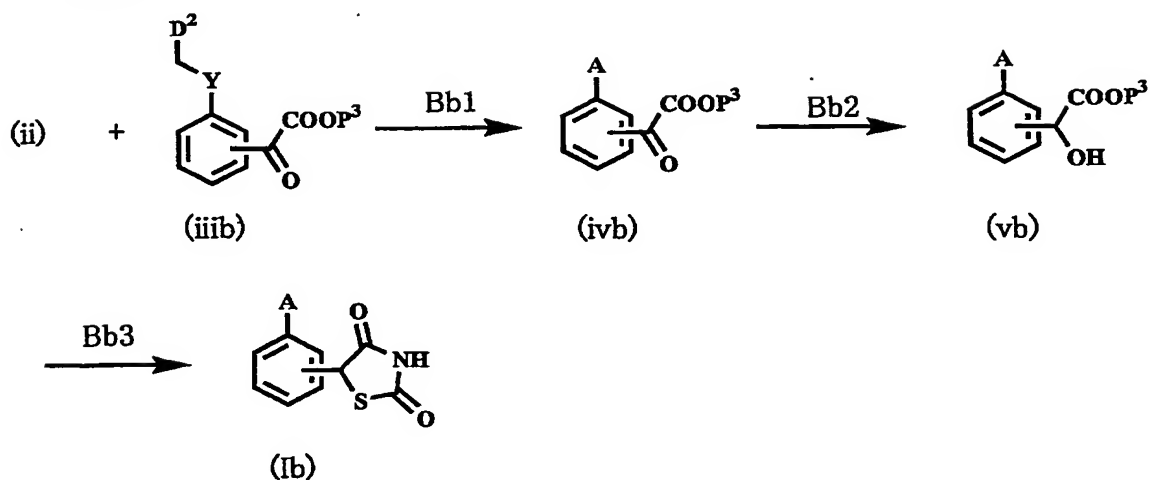


B工程

Ba法



Bb法



上記工程中及び以下の記載において、 P^1 及び P^3 は、同一又は異なって、炭素数1～6

個のアルキル基を示し、 P^2 は、トリチル基のようなアミノ基の保護基を示し、 D^1 及び D^2 は、同一又は異なって、ハロゲン原子、スルホニルオキシ基のような脱離基を示す。

【0055】

本発明の化合物(I)を製造する工程は、以下の2工程からなる。

【0056】

すなわち、

(1) A工程は、化合物(I)の複素環中間体(ii)を製造する工程であり、所望する化合物(iia)、(iib)又は(iic)に応じてA a法、A b法又はA c法の方法を選択できる。

(2) B工程は、A工程で得られた複素環中間体(ii)と、フェニレン中間体(iii)とを縮合し、本発明の化合物(I)を製造する工程であり、所望する化合物(Ia)又は(Ib)に応じてBa法又はB b法の方法を選択できる。

【0057】

以下、各工程につき、説明する。

(A工程)

(A a法)

(第A a 1工程)

本工程は、公知化合物(ia)から化合物(iia)を製造する工程であり、Xがメチレンの場合は、Eur. J. Med. Chem. 1983年、18巻(2号)、107-112頁に記載の方法に準じて、反応及び後処理を行なうことにより達成される。Xが酸素原子の場合は、Chem. Pharm. Bull.、1998年、46巻11号、1716-1723頁に記載の方法に準じて反応及び後処理を行なうことにより達成される。Xが硫黄原子の場合は、Can. J. Chem.、1965年、43巻、2610-2612頁に記載の方法およびChem. Pharm. Bull.、1998年、46巻11号、1716 - 1723頁に記載の方法に準じて反応及び後処理を行なうことにより、達成される。

(A b法)

(第A b 1工程)

本工程は、公知化合物(ib)のアミノ基にアルキルカルボニル基を導入し、化合物(iib)を製造する工程であり、公知化合物(ib)に不活性溶媒中、公知のアルカン酸ハロゲン化物を反応させることによって達成される。

【0058】

反応で使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；またはそれらの混合溶媒を挙げることができ、更に好適にはN,N-ジメチルアセトアミド又はジメチルスルホキシドである。

【0059】

酸ハロゲン化物と化合物(ib)との反応では必要に応じてトリエチルアミン、ピリジンのような有機塩基を添加することもできる。

【0060】

反応温度は、0℃乃至100℃であり、好適には室温乃至60℃である。

【0061】

反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には1乃至2時間である。

(A c法)

(第A c 1工程)

本工程は、公知化合物(ic)から化合物(iic)を製造する工程であり、例えば、J. Med. Chem. 1991年34巻p2919-2922に記載されているような公知の方法に準じて、反応及び後処理を行なうことにより達成される。

(B工程)

(B a 法)

(第B a 1工程)

本工程は、A工程で製造した化合物(ii)から化合物(iva)を製造する工程であり、化合物(ii)を、不活性溶媒中、塩基存在下、公知化合物(iiia)と処理することにより達成される。

【0062】

使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；またはそれらの混合溶媒を挙げることができ、更に好適には、N,N-ジメチルアセトアミドである。

【0063】

使用される塩基は通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適には、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類を挙げることができる。好適には、水素化ナトリウム又はカリウムt-ブトキシドである。

【0064】

反応温度は、0℃乃至100℃であり、好適には室温である。

【0065】

反応時間は、10分乃至2時間であり、好適には1時間である。

【0066】

(第B a 2工程)

本工程は、化合物(iva)から目的化合物(Ia)を製造する工程であり、化合物(iva)のテトラゾール環の保護基を、常法により脱保護することにより達成される。

【0067】

脱保護は周知の方法によって行われ、例えば、グリーン・ワッツ著、「プロテクティブグループズ イン オーガニック シンセシス第3版(Protective groups in organic synthesis)」(米国、Wiley-Interscience社)に準じて行うこともできる。

(B b 法)

(第B b 1工程)

本工程は、A工程で製造した化合物(ii)と化合物(iiib)から化合物(ivb)を製造する工程であり、第B a 1工程と同様の条件で行うことにより達成される。

【0068】

(第B b 2工程)

本工程は、アルコール化合物(vb)を製造する工程であり、化合物(ivb)のカルボニル基を溶媒中、還元剤で還元することにより達成される。

【0069】

使用される還元剤は、通常、カルボニル基をアルコール基に還元する反応に用いるものであれば特に限定はないが、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムのような水素化ホウ素アルカリ金属が挙げられ、好適には、水素化ホウ素ナトリウムである。

【0070】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類；ジオキサン、エーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類；水又は上記の混合溶媒が挙げられ、好適には、メタノールまたは水とテトラヒドロフランの混合溶媒である。

【0071】

反応温度は、-78℃乃至10℃であり、好適には-10℃乃至0℃である。

【0072】

反応時間は、10分乃至10時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

【0073】

(第Bb3工程)

本工程は、目的化合物(Ib)を製造する工程であり、化合物(vb)の水酸基に脱離基を導入後、チオ尿素と不活性溶媒中加熱環化して2-イミノ-4-オキシチアゾリジン環とし、続いて酸処理することにより達成される。

【0074】

脱離基がハロゲン原子の場合、使用される溶媒は反応を阻害せず、出発物質を溶解するものであれば特に限定はないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルのようなニトリル類；ギ酸エチル、酢酸エチルのようなエステル類；又はこれらの混合溶媒が好適であり、更に好適にはハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、特に好適にはジクロロメタン又はテトラヒドロフランである。

【0075】

使用するハロゲン化剤は、通常、水酸基をハロゲン原子に変換する反応に用いるものであれば特に限定はないが、チオニルクロリド、チオニルプロミド、チオニルヨーダイドのようなチオニルハライド類；スルフリルクロリド、スルフリルプロミド、スルフリルヨーダイドのようなスルフリルハライド類；三塩化リン、三臭化リン、三沃化リンのような三ハロゲン化リン類；五塩化リン、五臭化リン、五沃化リンのような五ハロゲン化リン類；又はオキシ塩化リン、オキシ臭化リン、オキシ沃化リンのようなオキシハロゲン化リン類を挙げることができる。

【0076】

反応温度は、0℃乃至加温下（使用する溶媒の沸点）であり、好適には室温乃至加温下（使用する溶媒の沸点）である。

【0077】

反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

【0078】

脱離基がスルホニルオキシ基の場合、使用されるスルホニル化剤は、通常、水酸基をスルホニル化する反応に用いるものであれば、特に限定はないが、例えば、塩化メタンスルホニルのようなハロゲン化アルカンスルホニル；塩化p-トルエンスルホニルのようなハロゲン化アリールスルホニル；メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホン酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物のようなスルホン酸無水物類を挙げることができる。好適には、塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル又はトリフルオロメタンスルホン酸無水物である。

【0079】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類を挙げることができる。好適には、ハロゲン化炭化水素類、エステル類、エーテル類であり、さらに好適にはジクロロメタンである。

【0080】

使用される塩基は通常の反応において塩基として使用されるものであれば、特に限定はないが、好適にはトリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソブ

ロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基類であり、好適にはトリエチルアミンである。

【0081】

反応温度は、0℃乃至50℃であり、好適には0℃乃至室温である。

【0082】

反応時間は、10分乃至24時間であり、好適には0.5乃至2時間である。

【0083】

チオ尿素との加熱環化反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、メタノール、エタノールのようなアルコール類が好適である。

【0084】

反応温度は、50℃乃至加温下（使用溶媒の沸点）であり、好適には溶媒の沸点である。

【0085】

反応時間は、6時間乃至48時間であり、好適には12乃至24時間である。

このようにして得られる環状化合物の2-イミノ-4-オキソチアゾリジン環を酸で処理することにより、目的化合物(Ib)を製造することができる。

使用される酸としては、塩酸、硫酸のような鉱酸；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸のような有機酸を挙げることができ、好適には塩酸である。本反応は水；メタノール、エタノールのようなアルコール類；エチルエーテル、ジオキサンのようなエーテル類を挙げることができ、好適には水およびアルコール類である。反応温度は室温乃至120℃、好適には40乃至100℃である。反応時間は1乃至24時間、好適には2乃至12時間である。

【0086】

上記各工程の反応終了後、目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、水等で洗浄後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することによって得られる。

【0087】

得られた目的物は必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿、又は、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法、例えば、吸着カラムクロマトグラフィー法、分配カラムクロマトグラフィー法等の合成吸着剤を使用する方法、イオン交換クロマトグラフィーを使用する方法、又は、シリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法を適宜組み合わせ、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。

更に、化合物(I)がカルボキシル基を有する場合は、常法に従って金属塩を製造することができる。

【0088】

更に、化合物(I)がカルボキシル基を有する場合は、常法に従って薬理上許容されるエステルを製造することができる。

【0089】

更に、化合物(I)がカルボキシル基を有する場合は、常法に従って薬理上許容されるエステル、アミドのようなプロドラッグを製造することができる。

【発明の効果】

【0090】

本発明の有効成分である前記一般式 (I) を有する化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステルは、優れたAGEs抑制効果を有し、糖尿病合併症（好適には腎症）の予防薬又は治療薬（特に、治療薬）として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0091】

以下に、実施例、参考例、試験例及び製剤例を示し、本発明を詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0092】

(実施例1)

3-[N-[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸 (例示化合物番号No. 3-9)

(1a) 3-[N-[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸エチル
3-アミノ安息香酸エチル (5.02 g) のN,N-ジメチルアセトアミド (DMA, 50 ml) 溶液に、塩化ペンタノイル (4.0 ml) を滴加後、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え1時間攪拌後、酢酸エチルを加え分液抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、濃縮し、3-(N-ペンタノイル)アミノ安息香酸エチル (7.55 g) を得た。得られたアミド体のDMA (100 ml) 溶液にtert-ブトキシカリウム (4.09 g) を加え30分攪拌した反応液に[2-[3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルプロミド (18.6 g) を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水中に加え、分液抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル: 3-2 v/vにて溶出) にて精製し、標記目的化合物 (20.6 g、収率93.6%) を得た。

【0093】

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.81 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.17-1.26 (2H, m), 1.38 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.51-1.62 (2H, m), 2.02 (2H, t, J=7.5 Hz), 4.37 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.81 (2H, bs), 6.91-6.96 (8H, m), 7.02 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.21-7.26 (8H, m), 7.30-7.33 (3H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 7.76 (1H, bs), 7.86-7.92 (2H, m).

(1b) 3-[N-[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸

実施例1aで合成した3-[N-[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸エチル 0.37 gを75%酢酸-水 (8.8 ml) に溶解して室温にて24時間攪拌した。反応液を濃縮乾固後、残渣を75%ジオキサン-水 (8.8 ml) に溶解し、水酸化リチウム (45 mg) を加え、50℃にて24時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン-メタノール: 7-3 v/v) にて精製し、目的化合物 (0.12 g、収率88%) を得た。

【0094】

^1H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0.75 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.12-1.21 (2H, m), 2.05 (2H, bs), 4.86 (2H, s), 6.99 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.10 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.46-7.56 (3H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 7.71 (1H, bs), 7.85 (1H, d, J=7.5 Hz).

MS (FAB) M/z: 456 (M+H)⁺.

(実施例 2)

3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル]-N-アセチルアミノ] 安息香酸(例示化合物番号 No. 3-4)

3-アミノ安息香酸エチル、塩化アセチル及び[2-[(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル) フェニル]フェニル]メチルプロミドを用いて、実施例 1 に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

【0095】

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 1.91(3H, bs), 4.88(2H, bs), 7.02(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.15(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.40(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.49-7.55(2H, m), 7.57(1H, dd, $J=1.0$ 及び 7.5 Hz), 7.64-7.69(2H, m).

MS(FAB) M/z: 414 ($M+H$) $^{+}$.

(実施例 3)

3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル]-N-プロパノイルアミノ] 安息香酸(例示化合物番号 No. 3-5)

3-アミノ安息香酸エチル、塩化プロピオニル及び[2-[(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル) フェニル]フェニル]メチルプロミドを用いて、実施例 1 に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

【0096】

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.95(3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.08-2.1(2H, m), 4.88(2H, s), 7.01(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.13(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.37(1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.48-7.58(3H, m), 7.64-7.69(2H, m), 7.76(1H, bs), 7.87(1H, d, $J=8.0$ Hz).

MS(FAB) M/z: 428 ($M+H$) $^{+}$.

(実施例 4)

3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル]-N-ブタノイルアミノ] 安息香酸(例示化合物番号 No. 3-6)

3-アミノ安息香酸エチル、塩化ブチロイル及び[2-[(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル) フェニル]フェニル]メチルプロミドを用いて、実施例 1 に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

【0097】

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.78(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.50(2H, m), 2.00-2.08(2H, m), 4.88(2H, s), 7.01(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.13(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.35(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.49-7.58(3H, m), 7.64-7.69(2H, m), 7.74(1H, bs), 7.88(1H, d, $J=8.0$ Hz).

MS(FAB) M/z: 442 ($M+H$) $^{+}$.

(実施例 5)

3-[N-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル]-N-オクタノイルアミノ] 安息香酸(例示化合物番号 No. 3-13)

3-アミノ安息香酸エチル、塩化オクタノイル及び[2-[(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル) フェニル]フェニル]メチルプロミドを用いて、実施例 1 に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

【0098】

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.81(3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.10-1.24(8H, m), 1.43-1.51(2H, m), 2.01-2.09(2H, m), 7.01(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.12(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.35(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48-7.61(3H, m), 7.64-7.69(2H, m), 7.74(1H, bs), 7.88(1H, d, $J=8.0$ Hz).

MS (FAB) M/z: 498 (M+H)⁺.

(実施例6)

3-[N-[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル(例示化合物番号No. 3-24)

実施例1aで合成した3-[N-[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸エチル(11.50g)のジオキサン(100ml)溶液に、1N-水酸化ナトリウム水溶液(19ml)を加え、室温で5日間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルならびに飽和重硫酸カリウム水溶液を加え分液抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過濃縮し、3-[N-[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸の粗生成物を得た。得られた粗生成物のDMA(90ml)溶液に、炭酸カリウム(4.86g)及び4-クロロメチル-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン(3.92g)のDMA(5ml)溶液を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水中に注ぎ、分液抽出した。抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、ろ過濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル:1-1v/v)にて精製し、3-[N-[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルを11.57g得た。

【0099】

得られた3-[N-[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル(11.57g)のジオキサン(80ml)溶液に、酢酸(60ml)及び水(20ml)を加え、40℃で7時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン-メタノール:10-1v/v)で精製し、標記目的化合物(5.01g)を得た。

【0100】

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 0.76(3H, t, J=7.5Hz), 1.11-1.22(2H, m), 1.47(2H, qt, J=7.5Hz), 2.00-2.10(2H, m), 2.21(3H, s), 4.88(2H, s), 5.22(2H, s), 7.01(2H, d, J=8.0Hz), 7.12(2H, d, J=8.0Hz), 7.41(1H, d, J=8.5Hz), 7.51-7.58(3H, m), 7.61-7.70(2H, m), 7.78(1H, bs), 7.91(1H, d, J=7.5Hz).

MS (FAB) M/z: 568 (M+H)⁺.

(実施例7)

3-[N-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(例示化合物番号No. 3-1)

3-アミノ安息香酸エチル、塩化ペンタノイル及び4-[(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチルプロミドを用いて、実施例1に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

【0101】

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 0.77(3H, t, J=7.5Hz), 1.14-1.24(2H, m), 1.49(2H, qt, J=7.5Hz), 2.04-2.34(2H, m), 4.98(2H, s), 7.43(2H, d, J=8.0Hz), 7.48-7.54(2H, m), 7.72(1H, m), 7.87(1H, d, J=6.5Hz), 7.96(2H, d, J=8.0Hz).

MS (FAB) M/z: 380 (M+H)⁺.

(実施例8)

2-[N-[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(例示化合物番号No. 3-8)

2-アミノ安息香酸エチル、塩化ペンタノイル及び[2-[(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルプロミドを用いて、実施例1に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

【0102】

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.74(3H, t, $J=7.5$ Hz)、1.14(2H, sex, $J=7.5$ Hz)、1.43(2H, qt, $J=7.5$ Hz)、1.81-1.98(2H, m)、3.89(1H, d, $J=15.0$ Hz)、5.48(1H, d, $J=15.0$ Hz)、6.82(1H, dd, $J=2.0$ 及び7.5 Hz)、6.97(2H, d, $J=8.0$ Hz)、7.09(2H, d, $J=8.0$ Hz)、7.45-7.55(4H, m)、7.62-7.68(2H, m)、7.91(1H, dd, $J=2.0$ 及び7.5 Hz)。

MS(FAB) M/z: 456 ($M+H$) $^{+}$ 。

(実施例9)

4-[N-[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-N-ペンタノイルアミノ]安息香酸(例示化合物番号No. 3-10)

4-アミノ安息香酸エチル、塩化ペンタノイル、及び[2-[(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチルプロミドを用いて、実施例1に準じて反応及び後処理を行なうことにより標記目的化合物を得た。

【0103】

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.76(3H, t, $J=7.5$ Hz)、1.17(2H, sex, $J=7.5$ Hz)、1.46(2H, qt, $J=7.5$ Hz)、2.10(2H, t, $J=7.5$ Hz)、4.87(2H, s)、6.98(2H, d, $J=8.5$ Hz)、7.09(2H, d, $J=8.5$ Hz)、7.25(2H, d, $J=8.5$ Hz)、7.49-7.56(2H, m)、7.62-7.66(2H, m)、7.91(2H, d, $J=8.5$ Hz)。

MS(FAB) M/z: 456 ($M+H$) $^{+}$ 。

(実施例10)

2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸

(10a) 2-オキソ-3-プロピル-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル(例示化合物番号No. 1-1)

4-メチル-3-ニトロ安息香酸、n-プロピルマロン酸ジエチルよりEur. J. Med. Chem. 1983年、18巻(2号)、107-112頁 記載の方法に準じて、反応及び後処理を行なうことにより標記化合物を白色結晶(融点: 122-124℃)として得た。

【0104】

^1H NMR(CDCl $_3$, 400MHz): δ 0.94(3H, t, $J=7.0$ Hz)、1.35-1.53(3H, m)、1.76-1.87(1H, m)、2.54-2.61(1H, m)、2.79(1H, dd, $J=8.5$ 及び16.0 Hz)、3.08(1H, dd, $J=6.0$ 及び16.0 Hz)、3.90(3H, s)、7.22(1H, t, $J=7.5$ Hz)、7.39(1H, d, $J=1.5$ Hz)、7.64(1H, dd, $J=1.5$ 及び7.5 Hz)、7.82(1H, bs)。

MS(FAB) M/z: 248 ($M+H$) $^{+}$ 。

(10b) 2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸メチル

実施例10aで合成した2-オキソ-3-プロピル-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸メチルを用いて、実施例1aに準じて反応及び後処理を行なうことにより標記化合物を白色結晶(融点(dec.): 199-200℃)として得た。

【0105】

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 0.94 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.41-1.56 (3H, m), 1.80-1.86 (1H, m), 2.68-2.71 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J=8.0$ 及び 15.5 Hz), 3.09 (1H, dd, $J=5.0$ 及び 15.0 Hz), 3.78 (3H, s), 5.10 (2H, dd, $J=16.0$ 及び 30.0 Hz), 6.92-6.94 (6H, m), 7.02-7.07 (4H, m), 7.21-7.28 (7H, m), 7.31-7.35 (4H, m), 7.40-7.48 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=1.0$ 及び 7.5 Hz), 7.88 (1H, dd, $J=2.0$ 及び 7.5 Hz).

MS(FAB) M/z : 762 ($M+K$) $^{+}$.

(10c) 2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸

実施例10bで合成した2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸メチルを用いて、実施例1bに準じて反応及び後処理を行なうことにより、目的化合物を得た。

【0106】

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 0.89 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.35-1.47 (3H, m), 1.67-1.73 (1H, m), 2.65-2.72 (1H, m), 2.83 (1H, dd, $J=9.5$ 及び 15.5 Hz), 3.15 (1H, dd, $J=5.5$ 及び 15.5 Hz), 5.15 (2H, s), 7.05 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.54-7.58 (3H, m), 7.63-7.68 (2H, m).

MS(FAB) M/z : 468 ($M+H$) $^{+}$.

(実施例11)

2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-6-カルボン酸(例示化合物番号No. 1-10)

(11a) 2-オキソ-3-プロピル-1,3,4-トリヒドロキノリン-6-カルボン酸メチルエステル

3-メチル-4-ニトロ安息香酸(25.0g)、*n*-プロピルマロン酸ジエチルより、Eur. J. Med. Chem. 1983年、18巻2号、107-112頁 記載の方法に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を白色結晶(9.3g、融点: 200-202℃)として得た。

【0107】

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.37-1.53 (3H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.55-2.62 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J=8.5$ 及び 16.0 Hz), 3.09 (1H, dd, $J=6.0$ 及び 16.0 Hz), 3.89 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.84-7.86 (2H, m), 8.11 (1H, bs).

MS(EI) M/z : 247 (M) $^{+}$.

(11b) 2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-6-カルボン酸

実施例11aで合成した2-オキソ-3-プロピル-1,3,4-トリヒドロキノリン-6-カルボン酸メチルを用いて、実施例10b及び10cに準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を得た。

【0108】

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 0.90 (3H, t, $J=7.0$ Hz)

、1.32-1.48(3H、m)、1.64-1.73(1H、m)、2.66-2.73(1H、m)、2.82(1H、dd、J=9.5及び15.5Hz)、3.13(1H、dd、J=6.0及び15.5Hz)、5.16(2H、s)、6.98(1H、d、J=9.0Hz)、7.04(2H、d、J=8.0Hz)、7.13(2H、d、J=8.0Hz)、7.51-7.57(2H、m)、7.64(2H、d、J=8.5Hz)、7.71(1H、dd、J=2.0及び8.5Hz)、7.81(1H、d、J=2.0Hz)。

MS(FAB) M/z: 468 (M+H)⁺。

(実施例12)

2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチル(例示化合物番号No. 1-8)

実施例10bで得られた2-オキソ-3-プロピル-1-[[4-[2-(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-7-カルボン酸メチルを用いて、実施例6に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を得た。

【0109】

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 0.89(3H、t、J=7.0Hz)、1.33-1.47(3H、m)、1.66-1.72(1H、m)、2.17(3H、s)、2.67-2.71(1H、m)、2.85(1H、dd、J=9.0及び16.0Hz)、3.16(1H、dd、J=5.0及び16.0Hz)、3.57(2H、s)、5.15(2H、s)、7.05(2H、d、J=8.0Hz)、7.15(2H、d、J=8.0Hz)、7.41(1H、d、J=8.0Hz)、7.45(1H、s)。

MS(FAB) M/z: 580 (M+H)⁺、602 (M+Na)⁺。

(実施例13)

1-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-1,3,4-トリヒドロキノリン-2-オン(例示化合物番号No. 1-29)

1,3,4-トリヒドロキノリン-2-オン(Alldrich)を用いて、実施例1aおよび1bに準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を得た。

【0110】

¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 2.69(2H、t、J=7.5Hz)、2.95(2H、t、J=7.5Hz)、5.13(2H、s)、6.89(1H、d、J=8.0Hz)、6.97(1H、t、J=7.5Hz)、7.03(2H、d、J=8.0Hz)、7.12(1H、d、J=7.5Hz)、7.16(2H、d、J=8.0Hz)、7.23(1H、d、J=6.5Hz)、7.52-7.57(2H、m)、7.63-7.68(2H、m)。

MS(FAB) M/z: 382 (M+H)⁺。

(実施例14)

3-オキソ-2-プロピル-4-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-2H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-6-カルボン酸(例示化合物番号No. 1-20)

(14a) 3-オキソ-2-プロピル-2H、4H-ベンゾ[e]1,4-オキサジン-6-カルボン酸メチル

4-ヒドロキシ-3-ニトロ安息香酸メチル(23.6g)、2-プロモペンタン酸エチルを用いて、Chem. Pharm. Bull., 1998年、46巻11号、1716-1723頁記載の方法に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を白色結晶(10.0g、融点: 149-150℃)として得た。

【0111】

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 0.98(3H、t、J=7.5Hz)、1.48-1.65(2H、m)、1.81-1.94(2H、m)、3.89(3H、s)、4.65(1H、dd、J=4.5及び8.0Hz)、6.98(1H、d、J=8.0Hz)、7.48(1H、

d、 $J=2.0\text{ Hz}$)、7.67(1H、dd、 $J=2.0$ 及び8.0 Hz)、8.13(1H、bs).

MS(FAB) M/z : 250 ($M+H$) $^{+}$.

(14b) 3-オキソ-2-プロピル-4-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル] -2H-ベンゾ[e] 1、4-オキサジン-6-カルボン酸

実施例14aで合成した3-オキソ-2-プロピル-2H、4H-ベンゾ[e] 1、4-オキサジン-6-カルボン酸メチルを用いて、実施例1a及び1bに準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物(融点: 197-198℃)を得た。

【0112】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 、400MHz): δ 0.94(3H、t、 $J=7.5\text{ Hz}$)、1.46-1.57(2H、m)、1.79-1.88(2H、m)、4.91(1H、dd、 $J=5.0$ 及び8.0 Hz)、5.17(2H、s)、7.08(2H、d、 $J=8.0\text{ Hz}$)、7.13(1H、d、 $J=8.0\text{ Hz}$)、7.19(2H、d、 $J=8.0\text{ Hz}$)、7.52-7.68(6H、m).

MS(FAB) M/z : 470 ($M+H$) $^{+}$.

(実施例15)

3-オキソ-2-プロピル-4-[[4-[4-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] メチル] 2-H-ベンゾ[e] 1、4-オキサジン-6-カルボン酸(例示化合物番号No. 1-23)

実施例14aで合成した3-オキソ-2-プロピル-2H、4H-ベンゾ[e] 1、4-オキサジン-6-カルボン酸メチルおよび4-[(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル) フェニル] メチルプロミドを用いて、実施例1a及び1bに準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物(融点: >260℃)を得た。

【0113】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 、400MHz): δ 0.96(3H、t、 $J=7.5\text{ Hz}$)、1.48-1.59(2H、m)、1.84-1.91(2H、m)、4.96(1H、dd、 $J=5.0$ 及び8.0 Hz)、5.28(2H、dd、 $J=17.0$ 及び23.5 Hz)、7.14(1H、d、 $J=8.0\text{ Hz}$)、7.48(1H、d、 $J=2.0\text{ Hz}$)、7.49(2H、d、 $J=8.5\text{ Hz}$)、7.60(1H、dd、 $J=2.0$ 及び8.0 Hz)、8.02(2H、d、 $J=8.5\text{ Hz}$).

MS(FAB) M/z : 394 ($M+H$) $^{+}$.

(実施例16)

3-オキソ-2-プロピル-4-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル) フェニル] フェニル] メチル] -2H-ベンゾ[e] 1、4-チアジン-6-カルボン酸(例示化合物番号No. 1-25)

(16a) 3-オキソ-2-プロピル-2H、4H-ベンゾ[e] 1、4-チアジン-6-カルボン酸メチル

4-クロロ-3-ニトロ安息香酸(50.0g)より、Can. J. Chem.、1965年、43巻、2610-2612頁 記載の方法により得られる3-アミノ-4-メルカプト安息香酸、2-プロモペンタン酸を用いて、Chem. Pharm. Bull.、1998年、46巻11号、1716-1723頁 記載の方法に準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記化合物を白色結晶(8.4g)として得た。

【0114】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl $_3$ 、400MHz): δ 0.93(3H、t、 $J=7.0\text{ Hz}$)、1.39-1.64(3H、m)、1.85-1.93(1H、m)、3.47(1H、dd、 $J=6.0$ 及び8.5 Hz)、3.92(3H、s)、7.38(1H、d、 $J=8.5\text{ Hz}$)、7.54(1H、d、 $J=1.5\text{ Hz}$)、7.68(1H、dd、 $J=1.5$ 及び8.5 Hz)、8.50(1H、bs).

MS(EI) M/z : 265 (M) $^{+}$.

(16b) 3-オキソ-2-プロピル-4-[[4-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]フェニル]メチル]-2H-ベンゾ[e]1,4-チアジン-6-カルボン酸

実施例16aで合成した3-オキソ-2-プロピル-2H、4H-ベンゾ[e]1,4-チアジン-6-カルボン酸メチルを用いて、実施例1a、1bに準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物を得た。

【0115】

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.88(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.23-1.56(3H, m), 1.75-1.85(1H, m), 3.81(1H, t, $J=7.0$ Hz), 5.21(2H, dd, $J=14.0$ 及び 41.0 Hz), 5.15-5.28(2H, m), 7.05(4H, bs), 7.37-7.41(3H, m), 7.55-7.67(4H, m)

MS(FAB) M/z: 486 ($M+H$) $^{+}$.

(実施例17)

3-オキソ-2-プロピル-4-[[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチル]-2H-ベンゾ[e]1,4-チアジン-6-カルボン酸(例示化合物番号No. 1-30)

実施例16aで合成した3-オキソ-2-プロピル-2H、4H-ベンゾ[e]1,4-チアジン-6-カルボン酸メチルおよび4-[(3-トリフェニルメチル-3H-テトラゾール-5-イル)フェニル]メチルプロミドを用いて、実施例1aおよび1bに準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物を得た。

【0116】

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.90(3H, t, $J=7.5$ Hz), 1.37-1.60(3H, m), 1.82-1.89(1H, m), 3.88(1H, dd, $J=6.0$ 及び 8.5 Hz), 5.35(2H, ABq, $J=17.0$ 及び 31.5 Hz), 7.41(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.56-7.62(3H, m), 8.01(2H, d, $J=8.5$ Hz)

MS(FAB) M/z: 410 ($M+H$) $^{+}$.

(実施例18)

5-[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(例示化合物番号No. 2-18)

(18a) 2-[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-オキソ酢酸メチル

tert-ブトキシカリウム(23.6g)のDMA(200ml)溶液に2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[5,4-b]ピリジン(33.5g)のDMA(200ml)溶液を滴加後、反応液を10℃以下に保ちながら2-[4-(プロモメチル)フェニル]-2-オキソ酢酸メチル(54.1g)のDMA(100ml)溶液を滴加した。混合液を30分間、室温で攪拌後、反応液を酢酸エチル-水中に加え、分液抽出後、抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル:2-1v/v)で精製し、標記目的化合物(18.5g)を得た。

【0117】

(18b) 2-[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-ヒドロキシ酢酸メチル

18aで得られた2-[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-オキソ酢酸メチル(21.5g)のメタノール(215ml)けん濁液に、0℃以下に保ちながら水素化ホウ素ナトリウム(638mg)を少量づつ加えた。薄層クロマトグラフィーにより原料が消失したことを確認後、減圧下メタノールを留去し、濃縮物を酢酸エチル-水中に溶かし、分液抽出後、抽出した有

機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル：1-1 v/v）で精製し、アモルファス状の標記目的化合物（23.4 g）を得た。

【0118】

(18c) 5-[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾール[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]チアゾリジン-2,4-ジオン

18bで得られた2-[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-ヒドロキシ酢酸メチル(6.82 g)とトリエチルアミン(3.2 ml)のジクロロメタン(69 ml)溶液に5℃以下で塩化メタンスルホニル(1.8 ml)のジクロロメタン(1 ml)溶液を滴下した。30分5℃以下で攪拌後、ジクロロメタンを減圧留去し、残留物を酢酸エチル-水中に溶かし、分液抽出後、抽出した有機層を飽和食塩水、重曹水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、ろ過、濃縮し、アモルファス状の2-[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-メタンスルホニルオキシ酢酸メチル(8.4 g)を得た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル：3-1 v/v）で精製し、アモルファス状の標記目的化合物（23.4 g）を得た。

【0119】

2-[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-メタンスルホニルオキシ酢酸メチル(8.4 g)とチオ尿素(2.95 g)のエタノール(90 ml)溶液を30分還流下攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルと水を加えると、結晶として5-[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾール[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-イミノチアゾリジン-4-オン(6.23 g)が析出した。

【0120】

5-[4-[(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾール[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-2-イミノチアゾリジン-4-オン(6.23 g)のエタノールけん濁液に濃塩酸(20 ml)を加え溶液とし、24時間還流下、攪拌した。反応後、減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル-水中に溶かし、重曹水で中和した。分液抽出後、抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、ろ過、濃縮し、析出する標記目的化合物(5.32 g)をろ取した。融点：221-222℃。

【0121】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.24(3H, t, $J=7.5$ Hz)、2.49(3H, s)、2.50(3H, s)、2.78(2H, q, $J=7.5$ Hz)、5.46(2H, s)、5.77(1H, s)、5.77(1H, s)、6.95(1H, s)、7.13(2H, d, $J=8.5$ Hz)、7.37(2H, d, $J=8.5$ Hz)、12.27(1H, bs)。

MS(FAB) M/z: 381(M+H) $^{+}$ 。

(実施例19)

5-[4-[(5,7-ジメチル-2-プロピルイミダゾ[5,4-b]ピリジン-3-イル)メチル]フェニル]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン(例示化合物番号 No. 2-12)

5,7-ジメチル-2-プロピルイミダゾ[5,4-b]ピリジンを用いて、実施例18a、18bおよび18cに準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物を得た。

【0122】

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.91(3H, t, $J=7.5$ Hz)、1.71(2H, m)、2.49(3H, s)、2.51(3H, s)、2.74(2H, t, $J=7.5$ Hz)、5.47(2H, s)、5.77(1H, s)、6.94(1H, s)、7.13(2H, d, $J=8.0$ Hz)、7.37(2H, d, $J=8.0$ Hz)、12.28(1H, bs)。

(実施例20)

5-[2-[4-[(5,7-ジメチル-2-プロピルイミダゾ[5,4-b]ピリジン

—3—イル)メチル]フェニル]フェニル]チアゾリジン—2、4—ジオン(例示化合物番号No. 2—3)

2—エチル—5、7—ジメチルイミダゾ[5、4—b]ピリジンおよび2—[2—[4—(プロモメチル)フェニル]フェニル]—2—オキソ酢酸メチルを用いて、実施例18a、18bおよび18cに準じて反応及び後処理を行なうことにより、標記目的化合物を得た。融点: 152—153℃。

【0123】

^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz): δ 1.28(3H, t, $J=7.5$ Hz)、2.52(6H, s)、2.83(2H, q, $J=7.5$ Hz)、5.52(2H, s)、5.54(1H, s)、6.95(1H, s)、7.21—7.51(9H, m)

(試験例1)

AGEs産生抑制効果

蛋白質(インフォームド・コンセントが得られた腎不全患者血清) 450 μ lに被験化合物のジメチルスリホキシド溶液50 μ lを加え(最終濃度5mM)、混合物を37℃で1週間インキュベーションした。生成するAGEsの一つであるペントシジンの測定は、以下のようにして行なった。蛋白質上に生成したペントシジンを遊離させるため、反応後の試料50 μ lに10%トリクロロ酢酸50 μ lを加え、遠心して蛋白質を沈殿させて回収した。回収した蛋白質を300 μ lの5%トリクロロ酢酸で洗浄し、乾燥させた後、6規定塩酸を100 μ l添加し110℃、16時間加水分解を行なった。蛍光検出器を用いたHPLC(ODS C18、4.6×250mm、335nm、385nm)を用い、0.1%トリフルオロ酢酸添加蒸留水/0.08%トリフルオロ酢酸添加80%アセトニトリルを移動相とするグラジエント法(30分間、1.0ml/分)によりペントシジンの生成量(nmol/l)を測定した。(Miyata, T et al.: J. Am. Soc. Nephrol., 7, 1198-1206, 1996, Miyata, T. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 2353-2358, 1996)。

【0124】

AGEs産生抑制効果はコントロールによるペントシジン産生量と比べた時の産生率を%で計算した。結果を表1に示す。被験化合物はいずれもペントシジン産生抑制作用を示した。

【0125】

【表 4】

実施例番号	ペントシジン生成率 (%)
実施例 1	18.1
実施例 2	26.1
実施例 3	21.3
実施例 4	17.4
実施例 5	9.33
実施例 6	16.8
実施例 7	27.2
実施例 8	23.5
実施例 9	30.8
実施例 10	18.0
実施例 11	24.9
実施例 12	29.0
実施例 13	45.4
実施例 14	22.1
実施例 15	23.8
実施例 16	25.8
実施例 17	35.0
実施例 18	18.0
実施例 19	23.8

ペントシジンはAGEs構造体のひとつであり、本発明の化合物はペントシジンの産生を抑制することから、AGEs産生抑制効果を有していることが分かった。

【0126】

さらに、AGEs産生抑制活性を有することから、本発明の化合物は、糖尿病合併症（特に糖尿病性腎症）の治療に有用であると考えられる。

（製剤例 1）

カプセル剤

実施例 1 の化合物 10 mg

ラクトース 110 mg

コーン・スターチ 58 mg

ステアリン酸マグネシウム 2 mg

合計 180 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、60メッシュの篩（メッシュの基準はTyler基準による）を通す。得られる粉末180mgをはかり分け、ゼラチンカプセル(No.3)に充填し、カプセル剤を調製する。

（製剤例2）

錠剤

実施例11の化合物	10 mg
ラクトース	85 mg
コーン・スターチ	34 mg
微結晶セルロース	20 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
合計	150 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、各150mg重量の錠剤に圧縮成型する。必要ならば、これらの錠剤は糖またはフィルムで被覆してもよい。

（製剤例3）

顆粒剤

実施例14の化合物	10 mg
ラクトース	839 mg
コーン・スターチ	150 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1 mg
合計	1000 mg

上記で示される各成分の粉末を良く混合し、純水で湿らし、バスケット式顆粒化機で顆粒化し、乾燥して顆粒剤を得る。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

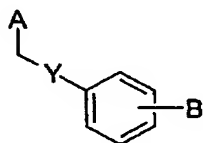
優れた活性及び安全性を有する糖尿病合併症等の治療薬及び／又は予防薬を見出すこと

。

【解決手段】

下記一般式 (I)

【化 1】



(I)

[式中、Aは環状基等、Bは1H-テトラゾール-5-イル基又は2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル基、Yは単結合又はC6~10アリーレン基を示す。]の化合物又はその薬理上許容される塩若しくはエステル。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 3 4 0 0 0 7
受付番号	5 0 3 0 1 6 1 7 7 1 5
書類名	特許願
担当官	第六担当上席 0 0 9 5
作成日	平成 1 5 年 1 0 月 3 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 9月30日

特願 2 0 0 3 - 3 4 0 0 0 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 8 5 6]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 5 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号

氏 名

三共株式会社

特願 2 0 0 3 - 3 4 0 0 0 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 3 3 5 7 2 9 6]

1. 変更年月日 2 0 0 3 年 9 月 3 0 日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都新宿区西新宿六丁目 1 2 番 1 号 パークウエストビル 1
1 階
氏 名 株式会社レナサイエンス
2. 変更年月日 2 0 0 4 年 7 月 2 6 日
[変更理由] 住所変更
住 所 神奈川県横浜市鶴見区小野町 7 5 番 1 リーディングベンチャ
ープラザ 5 0 2
氏 名 株式会社レナサイエンス

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.